

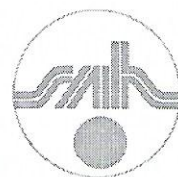
El estudio citogenético como variable pronóstica en los síndromes mielodisplásicos

Carolina B Belli¹, Susana H Acevedo¹, Raquel M Bengio¹, Guillermo A Arrossagaray¹, Nora Watman², Juan García³, Norma Rossi³, Gabriela Flores⁴, Sofía Goldztein⁴, Irene B Larripa¹

Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex",
Academia Nacional de Medicina¹,
Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía"²,
Hospital Privado de Córdoba³,
Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G Durand"⁴,
Buenos Aires^{1,2,4}, Ciudad de Córdoba³, Argentina.

Correspondencia: Autor: Carolina Belli
Dirección: Pacheco de Melo 3081. CP 1425. Capital Federal. Argentina
Número de Teléfono: 54-11-4805-8803. Número de Fax: 54-11-4803-9475
E-mail address: lacuteci@intramed.net.ar

Fecha de recepción: 30-06-02
Fecha de aprobación: 04-07-02



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 6 N° 3: 66-71
Setiembre-Diciembre, 2002

RESUMEN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos con riesgo de evolución leucémica. En este trabajo se evaluó el valor pronóstico del cariotipo al momento del diagnóstico, teniendo en cuenta el *International Prognostic Scoring System* (IPSS). Dicho puntaje propone 3 grupos pronósticos para la variable citogenética: Bueno (cariotipo normal, del(5q), del(20q) o -Y), Intermedio (+8 y misceláneas) y Malo (-7/del(7q) o alteraciones complejas).

En este estudio se evaluaron 198 pacientes (95 AR, 13 AS, 43 AREB, 23 AREBt y 24 LMMC) distribuidos, de acuerdo al IPSS en: 60 Bajo riesgo, 76 Intermedio 1, 32 Intermedio 2 y 30 Alto riesgo (media de seguimiento: 28 meses).

Los resultados citogenéticos de médula ósea se agruparon en: 126 Bueno, 41 Intermedio y 31 Malo, con una mediana de Sobrevida de 60, 34 y 28 meses ($p=0.013$) y una Evolución Leucémica (25%) de 46, 19 y 5 meses ($p<0.001$), respectivamente. El cruzamiento entre los grupos citogenéticos y el IPSS mostró que el 84% de los pacientes pertenecientes al grupo citogenético Bueno correspondían al riesgo Bajo e Intermedio-1, el 61% del grupo citogenético Intermedio presentaban riesgo Intermedio-1; mientras que, el 84% perteneciente al grupo citogenético Malo pertenecían a los grupos de riesgo Intermedio-2 y Alto.

Estos datos muestran una importante asociación ($p<0.001$) entre el estudio citogenético y los grupos de riesgo determinados por el IPSS. Lo cual indica la importancia del cariotipo, aparte del % de blastos y las citopenias, para individualizar grupos pronósticos en los SMD.

Palabras Claves: Síndromes Mielodisplásicos, IPSS, Evolución Leucémica, Análisis Citogenético.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas. La presencia de citopenias periféricas en combinación con una médula ósea (MO) hipercelular, con alteraciones displásicas, constituyen el hallazgo característico. La evolución natural varía desde un curso indolente durante varios años hasta una rápida progresión leucémica, con una sobrevida (SV) corta. Aproximadamente, un 21-39%^{1,2,3,4} de los pacientes evoluciona a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), por dicha razón, algunos autores los consideran estadios preleucémicos; otro 30% muere por complicaciones vinculadas a sus citopenias y, el resto, por causas no relacionadas.

El *French-American-British Cooperative Group* (FAB)⁵ los define teniendo en cuenta sus características morfológicas, porcentaje de blastos en MO y displasia presente, al menos, en dos líneas hematopoyéticas. De esta manera, se pueden distinguir 5 categorías: Anemia refractaria (AR), AR con exceso de Blastos (AREB), AREB en transformación (AREBt), AR con Sideroblastos en anillo (AS) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). El diagnóstico diferencial de estos síndromes respecto de la LMA se realiza teniendo en cuenta que, en esta última, el recuento de blastos en MO debe ser mayor al 30%⁶. Recientemente, la OMS ha propuesto disminuir el porcentaje de blastos fijando el límite para el diagnóstico de LMA en 20% y además, separar la LMMC como una entidad independiente⁷.

Durante los años sucesivos, diferentes sistemas han sido desarrollados para establecer el pronóstico de dichos pacientes. Diversos parámetros, además del porcentaje de blastos en MO han sido tomados en cuenta, como por los recuentos celulares periféricos, niveles enzimáticos y hallazgos histopatológicos^{8,9,10}. El análisis citogenético fue incorporado como variable independiente a los sistemas de predicción recién en 1993^{3,11}. El *International Prognostic Scoring System* (IPSS) fue generado por Greenberg y col. en 1997¹², en el cual las variables de mayor impacto pronóstico fueron el porcentaje de blastos en MO, el análisis citogenético y el número de citopenias periféricas. En dicho sistema quedan discriminados 4 grupos de riesgo para Sobrevida y Evolución Leucémica, denominados: Bajo, Intermedio 1 (Int-1), Intermedio 2 (Int-2) y Alto.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD primarios varía entre 19-50%^{3,11-13}. Las aberraciones citogenéticas más frecuentes son: -5/ del (5q), -7/ del (7q), +8, del (20q), y -Y. Las alteraciones de menor frecuencia incluyen inv (3), +9, +11/ del (11q), del (12p), del (13q), i (17q), +21, y diversas translocaciones involucrando a los cromosomas 1, 3 o 7^{2,12,14-16}. Estas alteraciones son características de todo el grupo y no están asociadas a un subgrupo en particular. Numerosos trabajos demuestran que el cariotipo al momento del diagnóstico posee un importante valor pronóstico. Las alteraciones de mayor riesgo de evolución leucémica son: -7, del(7q) y cariotipos complejos. Mientras que, los casos sin anomalías citogenéticas o el marcador 5q- como única alteración constituyen un grupo de buen pronóstico con larga sobrevida, con menor riesgo de evolución leucémica^{12,17,18}.

El objetivo de este estudio fue determinar si la variable citogenética analizada de forma independiente correlaciona con los distintos grupos de riesgo definidos por el IPSS en población Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizaron 198 pacientes con SMD primarios según la clasificación FAB^{5,6}, provenientes de diferentes instituciones argentinas: Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA); Hospital Privado de Córdoba, Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía", entre otros. Dichos pacientes carecían de antecedentes documentados de radio- o quimioterapia. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de soporte: transfusio-

nes o polivitaminas y sólo una minoría recibió variadas dosis de monoquimioterapia se consideraron causa de muerte asociada a SMD, hemorragias, infecciones y evolución a LMA.

IPSS

El porcentaje de blastos fue dividido en cuatro grupos: <5%, 5-10%, 11-20% y 21-30%. Para la variable citogenética fueron especificados tres grupos pronósticos: Bueno (cariotipo normal, del (5q), del (20q) o -Y); Intermedio (+8, simples misceláneas o alteraciones dobles) y Malo (alteraciones complejas, más de 3 anormalidades citogenéticas o del (7q)/-7). Las citopenias fueron definidas como: nivel de hemoglobina <10g/dL; recuento de neutrófilos <1.800/UL; recuento de plaquetas <100.000/UL. Los pacientes con LMMC con recuento de leucocitos >12.000/uL o monocitosis >1000/uL fueron excluidos. Teniendo en cuenta los valores adjudicados para cada variable (tabla 1), fueron determinados los siguientes grupos de riesgo: Bajo (Score 0); Int-1 (Score 0.5-1.0); Int-2 (Score 1.5-2) y Alto (Score >2)¹².

Análisis Citogenético

Los resultados citogenéticos fueron obtenidos al momento del diagnóstico. Se realizaron cultivos de MO de corto término (24-48hs.) en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 20% de SFB, sin estimulación mitogénica. La identificación cromosómica y la designación del cariotipo fueron realizadas acorde al *International System for Human Genetic Nomenclature*¹⁹. El análisis de ≥ 11 metafases por paciente fue requerido para la inclusión en este estudio.

Estadística

La función de SV y Evolución Leucémica fueron estimados con el método del límite del producto de Kaplan-Meier. La comparación de los grupos citogenéticos y del IPSS fue evaluado con el Log-Rank test. Para determinar la asociación entre la variable citogenética y el IPSS fue utilizado el método de χ^2 . El nivel de significación fue fijado en 0.05.

RESULTADOS

Pacientes

Los 198 pacientes estudiados fueron distribuidos según la clasificación FAB en: 95(48%) AR, 13(6%) AS, 43(22%) AREB, 23 (12%) AREBt y 24(12%) LMMC. La edad promedio fue de 64 años (17-90), siendo 106 pacientes de sexo masculino y 92 femeninos, con una razón M/F de 1.15/1. La media de seguimiento fue

de 28 meses (1-196). De los 198 pacientes analizados, 41(21%) evolucionaron a leucemia y 88(44%) fallecieron por causas relacionadas.

Hallazgos Citogenéticos

Los resultados obtenidos muestran que, de los 198 pacientes analizados al diagnóstico, 82 (41%) pacientes presentaron cariotipo anormal. Las alteraciones observadas de mayor frecuencia fueron: -7 o del (7q) [9 pacientes], +8 [6 pacientes], del (5q) [5 pacientes], del (20q) [4 pacientes] y del (12p) [4 pacientes]. Las anomalías de menor frecuencia incluyeron del (6q) [2 pacientes], i (17q) [2 pacientes], +13 [2 pacientes]. En 22 pacientes se encontraron pacientes cariotipos complejos (tabla 2).

Los datos citogenéticos fueron agrupados de acuerdo al IPSS en: 126(64%) bueno, 41(21%) intermedio y 31(15%) malo; con una mediana de SV de 60, 34 y 28 meses ($p=0.013$) y una Evolución Leucémica (25%) de 46, 19 y 5 meses ($p<0.001$), respectivamente. (Fig. 1).

TABLA 1
Valores adjudicados para cada variable pronóstica.
(Greemberg y col, 1997)

Variables Pronósticas	Valor del Score				
	0	0.5	1.0	1.5	2
Blastos MO (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0/1	2/3			

IPSS

De acuerdo al IPSS, se distribuyeron los 198 pacientes en 4 grupos de riesgo: 60(30%) Bajo, 76(38%) Int-1, 32(16%) Int-2 y 30(15%) Alto. Las curvas de SV y Evolución Leucémica mostraron diferencias significativas ($p<0.001$). La media de SV y la Evolución Leucémica para el 25% de los pacientes no fueron alcanzadas en el grupo de bajo riesgo; mientras que, para los grupos de riesgo int-1, int-2 y alto fueron 42 y 45; 33 y 25; 14 y 5 meses, respectivamente. (Fig. 2)

Distribución de los grupos de Riesgo Citogenético con respecto al IPSS

Se observó una asociación altamente significativa ($p<0.001$) entre la variable citogenética y los grupos de riesgo determinados por el IPSS. De la distribución de los grupos de pronóstico citogenéticos con respecto al IPSS (Fig. 3) se observa que el grupo de Buen pronóstico prevalece en los grupos de riesgo Bajo e Int-1; mientras que, el grupo de pronóstico predomina en los grupos de riesgo Int-2 y Alto. Es decir, el entrecruzamiento entre los subgrupos citogenético y el IPSS mostró que 106 (84%) pacientes pertenecientes al grupo de Buen pronóstico se encontraban en riesgo Bajo e Int-1, 25 (61%) pacientes del grupo Intermedio en Int-1; mientras que, 26 (84%) pertenecientes al grupo Malo se encontraban en el grupo de riesgo Int-2 y Alto. Además, la proporción de cariotipos normales decrece a medida que aumenta el riesgo del grupo pronóstico por IPSS, es decir, de un 94% de los casos con cariotipo normal presentes en el grupo de riesgo Bajo disminuye a 17% en el grupo de riesgo Alto (tabla 2).

TABLA 2
Resultados Citogenéticos de la Población estudiada

CARIOTIPO	IPSS				Total N=198(%)
	Bajo (%) N=60	Int-1(%) N=76	Int-2(%) N=32	Alto(%) N=30	
Cariotipo Normal	56 (94)	43 (57)	12 (37)	5 (17)	116 (59)
Cariotipo Anormal	4 (6)	33(43)	20 (63)	25 (83)	82 (41)
del (5q)	2	1	1	1	5
del (20q)	2	2	0	0	4
- Y	0	0	0	1	1
Trisomía 8	0	6	0	0	6
del (12p)	0	3	1	0	4
i (17q)	0	2	0	0	2
del (6q)	0	2	0	0	2
Trisomía 13	0	1	1	0	2
Simples Misceláneas	0	9	2	5	16
Dobles Misceláneas	0	2	2	5	9
-7/ del (7q)	0	2	2	5	9
Alteraciones Complejas	0	3	11	8	22

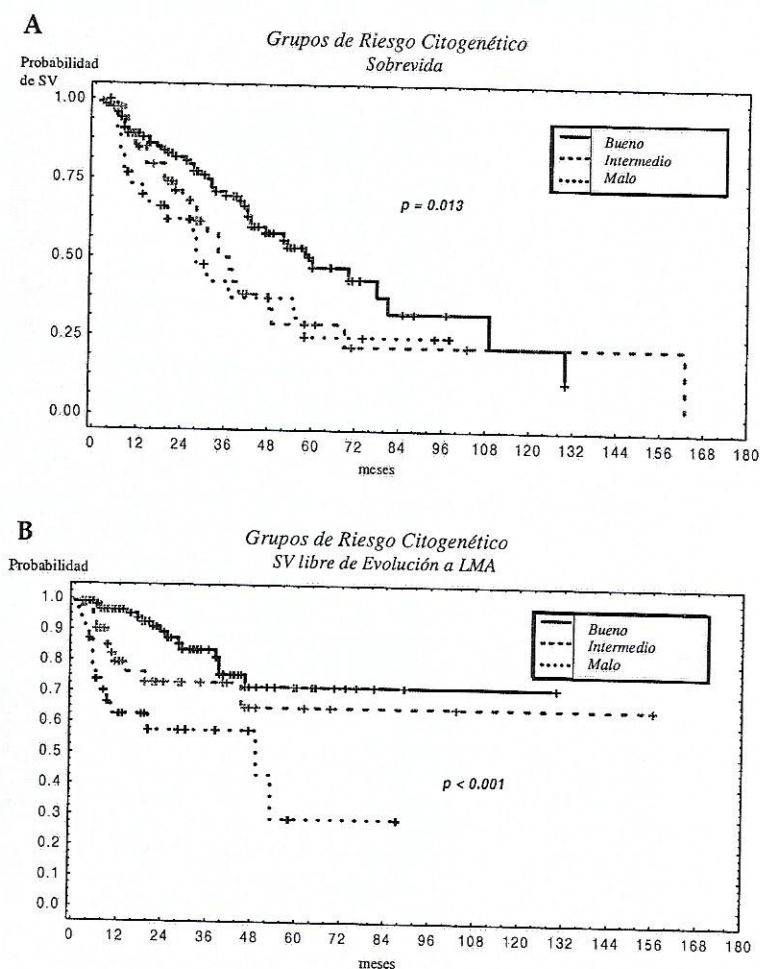


Fig. 1: SV (A) y Sobrevida libre de Evolución a LMA (B) de los tres grupos de pacientes basado en su cariotipos al momento del diagnóstico. (Curvas según Kaplan-Meier).

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos evaluado el IPSS y su variable citogenética en un grupo numeroso de pacientes con diagnóstico de SMD primario, clasificados según FAB, procedentes de diferentes Servicios de Hematología de la República Argentina. Diversos sistemas para la estimación del pronóstico clínico de los pacientes con SMD han sido planteados con el fin de diseñar terapéuticas más adecuadas⁹⁻¹².

El presente estudio representa la serie más extensa comunicada en Sudamérica y es importante destacar que el cariotipo en MO al momento de diagnóstico mostró una gran coincidencia con las alteraciones reportadas en las grandes series internacionales^{2, 12, 16, 20, 21}.

El análisis de la SV y la evolución leucémica mostró diferencias significativas cuando se compararon los distintos grupos de riesgo estipulados por el IPSS

en nuestra población, coincidiendo con los datos publicados basados en otras poblaciones internacionales^{12, 16}.

Hemos podido observar que la presencia de cariotipos normales decrece de acuerdo al incremento de riesgo según el subgrupo IPSS; mientras que, las alteraciones que involucran el cromosoma 7 y los cariotipos complejos aumentan de acuerdo al mayor riesgo.

Nuestros datos corroboran que la presencia de la del(5q) puede estar asociada a pronóstico favorable cuando se encuentra como única anomalía y con un recuento normal de blastos en MO^{12, 17, 18, 22}. Cuando dicha anomalía fue encontrada en pacientes pertenecientes a grupos de mayor riesgo, su mal pronóstico no se modificó.

Actualmente, el significado clínico de la del(20q) y la trisomía 8 continúa siendo un tema de discusión

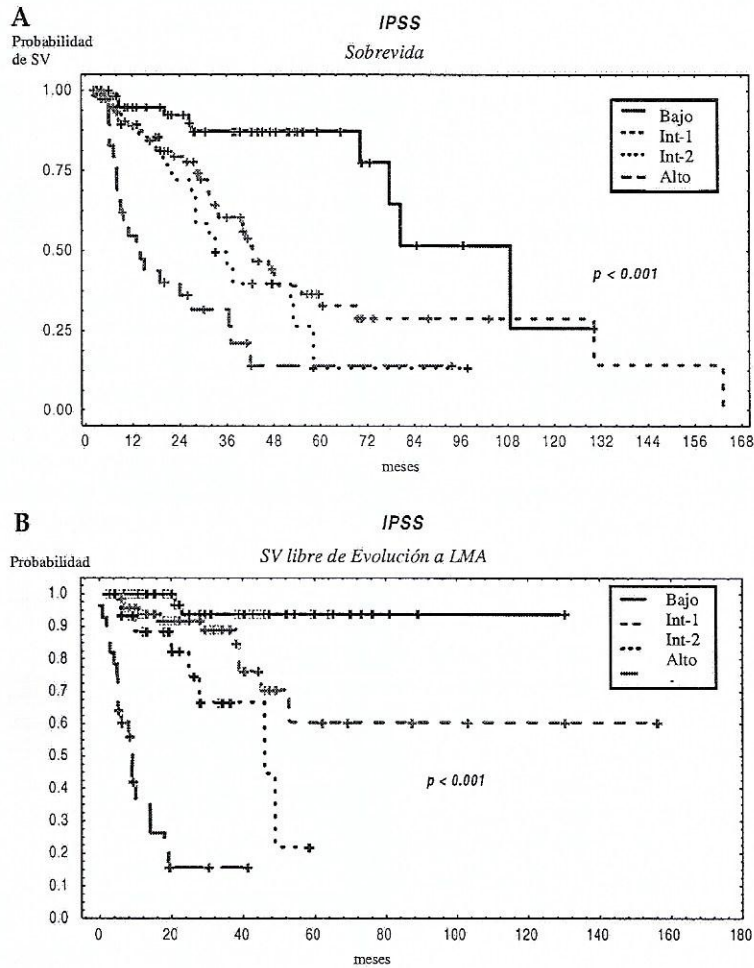


Fig. 2: Curvas de SV y Sobrevida libre de Evolución a LMA de los pacientes Mielodisplásicos de acuerdo a su grupo de riesgo por el IPSS (Curvas según Kaplan-Meier)

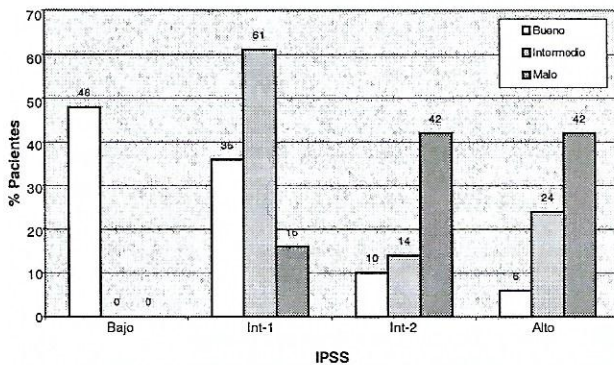


Fig. 3: Distribución de los grupos de riesgo citogenético con respecto al IPSS.

en la literatura, pues no queda claro su verdadero valor pronóstico^{12, 16, 21, 22}. En nuestro estudio, sólo dos pacientes, uno con cada alteración, evolucionaron a LMA antes de su fallecimiento. Por dicho motivo, sugerimos la necesidad de un estudio que involucre

un mayor número de pacientes a fin de poder determinar el impacto pronóstico de dichas aberraciones.

En nuestra serie, el 38% (31/82) de los resultados citogenéticos anormales mostraron alteraciones del cromosoma 7 y cariotipos complejos. Este grupo citogenético Malo fue asociado a peor pronóstico mostrando una menor SV y una rápida evolución leucémica respecto a los restantes grupos citogenéticos.

Los datos anteriormente enunciados muestran una importante asociación entre la distribución de los pacientes de acuerdo a la variable citogenética con respecto a los grupos de riesgo pronóstico determinados por el IPSS. Además, es de remarcar que el estudio citogenético analizado de manera independiente mostró diferencias significativas cuando fue estudiado en función de la SV y la Evolución Leucémica. Lo anteriormente expuesto indica la importancia del cariotipo, además del porcentaje de

blastos y las citopenias, para individualizar grupos pronósticos en los SMD.

AGRADECIMIENTOS

Por su colaboración en el aporte de datos clínicos se le agradece a los profesionales de los Servicios de Hematología de las siguientes Instituciones: Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina; Hospital Privado de Córdoba; Hospital Durand; Hospital Ramos Mejía; Hospital Cosme Argerich; Hospital Italiano y Hospital Francés.

Este trabajo fue subsidiado por el Ministerio de Salud de la Nación, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

SUMMARY

Myelodysplastic Syndromes (MDS) comprise a group of heterogeneous hematological disorders with risk of leukemic evolution. The prognostic value of bone marrow cytogenetic findings was evaluated in this study taking into account the International Prognostic Scoring System (IPSS). This score proposes three Cytogenetic groups: Good (normal karyotype, del(5q), del(20q), -Y); Intermediate (+8, miscellaneous); Poor (-7/del(7q), complex karyotype).

One hundred ninety-eight primary MDS patients (95 RA, 13 RARS, 43 RAEB, 23 RAEBt, 24 CMML) were evaluated and classified according to IPSS: 60 Low, 76 Intermediate-1, 32 Intermediate-2, 30 High (median follow-up: 28 months).

Cytogenetic findings were subdivided into 126 Good, 41 Intermediate and 31 Poor; the median Survival were 60, 34 and 28 months ($p=0.013$) and the Leukemic Evolution (25%) were 46, 19, 5 months ($p<0.001$), respectively. The crossing between cytogenetic subgroups and IPSS showed that 84% of patients belonging to Good group showed less risk, 61% of patients from Intermediate group showed a middle risk; whereas, 84% of patients belonging to Poor group were in the worst groups of outcome. These data showed a significant association ($p<0.001$) between cytogenetic study and the IPSS groups of risk. Cytogenetic parameters, beside the percentage of blast and the number of cytopenias, were useful to individualize prognostic groups in MDS.

Key Words: Myelodysplastic Syndromes, IPSS, Leukemic Evolution, Cytogenetic Analysis.

REFERENCIAS

1. Van der Weide M, Sizoo W, Nauta JJP y col. Myelodysplastic syndromes: análisis of clinical and prognostic features in 96 patients. *Eur J Haematol* 1988; 41: 115-122.
2. Horiike S, Tniwaki M, Misawa S, Abe T. Chromosome abnormalities and karyotypic evolution in 83 patients with myelodysplastic syndrome and predictive value for prognosis. *Cancer* 1988; 62: 1129-1138.

3. Parlier V, van Melle G, Beris PH y col. Prediction of 18-month survival in patients with primary myelodysplastic syndrome. a regression model and scoring system based on the combination of chromosome findings and Bournemouth score. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 81: 158-165.
4. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 277-294.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-199.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 626-629.
7. Bennet JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000; 72: 131-133.
8. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, Verwilghen RL. Bone marrow histology in the myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of ALIP in MDS. *Br J Haematol* 1984; 58: 217-225.
9. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59: 425-433.
10. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposal for an improved scoring system. *Leukemia* 1992; 6: 52-59.
11. Morel P, Hebban M, Lai JL y col. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in the novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 1993; 7: 1315-1323.
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM y col. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079-2088. (erratum, *Blood* 1998; 91: 1100)
13. Heim S, Mitelman F. The Myelodysplastic Syndromes. Chromosomal abnormalities in primary myelodysplastic syndromes. In Mufti GJ y Galton DAG 1992, p 115-128. Churchill Livingstone, Edinburgh.
14. Wattel E, Hecquet B, Grahek D y col. Long-term survivors in myelodysplastic syndromes: a report on cases and comparison with short and intermediate survivors. *Leuk Res* 1993; 17: 733-739.
15. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995; 16: 247-262.
16. de Souza Fernández T, Ornellas MD, Otero de Carvalho L, Tabak D, Abdelhay, E. Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2000; 24: 839-848.
17. Larripa I, Acevedo S, Palau V, Bengió R, Mondini N, Slavutsky I. Leukaemic transformation in patients with 5q- and additional abnormalities. *Haematologica* 1991; 76: 363-367.
18. Van der Berghe H, Vermaeln K, Mecucci C, Barbieri D, Tricot G. The 5q- anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 17: 189-255.
19. ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. *Mitelman F*, 1995. S Karger, Basel.
20. Bennitez J, Carbonell F, Sanchez Fayos J, Heimpel H. karyotypic evolution in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 157-167.
21. Jotterand M, Parlier V. Diagnostic significance of cytogenetics in adult primary myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996; 23: 253-266.
22. Greenberg PL. Risk factors and their relationship to prognosis in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1998; 22 (Suppl 1): S3-6.